

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 10114657 A

(43) Date of publication of application: 06.05.98

(51) Int. Cl

A61K 31/50
C07D237/34

(21) Application number: 09214253

(22) Date of filing: 08.08.97

(30) Priority: 20.08.96 JP 08218204

(71) Applicant: EISAI CO LTD

(72) Inventor: WATANABE NOBUHISA
KABASAWA YASUHIRO
ABE SHINYA
SHIBAZAKI MASAYOSHI
ISHIHARA HIROKI
KODAMA KOTARO
ADACHI HIDEYUKI

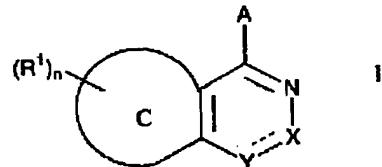
(54) TREATING AGENT FOR IMPOTENTIA ERIGENDI
COMPRISING CONDENSED PYRIDAZINE-BASED
COMPOUND

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject treating agent having a high selectivity against phosphodiesterase type V as a decomposing enzyme for cyclic GMP, and a potent inhibiting action thereto by containing a specific condensed pyridazine-based compound as an active ingredient.

SOLUTION: This treating agent for impotentia erigendi is a condensed pyridazine-based compound of formula I {ring C is an unsaturated 5- or 6-membered ring allowed to have a hetero atom; (n) is 0, 1 to 4; R¹ is a halogen, a (substituted)alkyl, a (substituted) lower alkyl, etc.; X is NR⁶ [R⁶ is H, a (substituted)alkyl, etc.] or N; Y is CO, C(B) (B is H, a halogen, etc.; formula II is a double bond or a single bond} or a pharmacologically permissible salt thereof, concretely e.g. 1-chloro-4-(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino-6-cyanophthalazine. Further, the agent is preferably administered by 5μg-100mg for an adult as one time dose through intravenous administration, etc.



----- II -----

(19)日本国特許庁 (J P)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-114657

(43)公開日 平成10年(1998)5月6日

(51)Int.Cl.
A61K 31/50
C07D237/34

識別記号 ACV
府内整理番号

F I
A61K 31/50
C07D237/34

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全9頁)

(21)出願番号 特願平9-214253
(22)出願日 平成9年(1997)8月8日
(31)優先権主張番号 特願平8-218204
(32)優先日 平8(1996)8月20日
(33)優先権主張国 日本(J P)

(71)出願人 000000217
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4丁目6番10号
(72)発明者 渡辺 信久
茨城県つくば市天久保2-23-5-10
5
(72)発明者 横澤 純弘
3 ポイロウロード、ノースイーリング、
ロンドンW5 3AL、ユナイテドキング
ダム
(72)発明者 阿部 信也
茨城県牛久市さくら台2-26-8

最終頁に続く

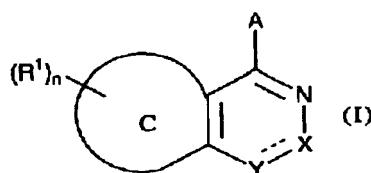
(54)【発明の名称】総合ビリダジン系化合物の勃起機能不全症治療剤

(57)【要約】

【課題】勃起機能不全症の治療剤を提供する。

【解決手段】一般式(I)

【化1】

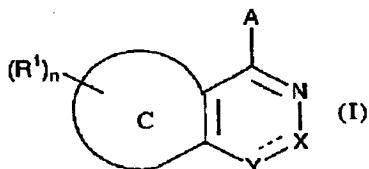


(式中環Cはヘテロ原子を有していてもよい芳香族5-6員環を意味する。nは1-4の整数を意味し、R'は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基などを、Aは水素原子ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアミノ基などを、Xは式-N=で示される基などを、Yは式-CO-、置換基を有していてもよいアミノ基などを意味する。)で示される総合ビリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【特許請求の範囲】

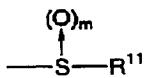
【請求項1】 一般式(I)

【化1】



(式中、環Cはヘテロ原子を有していてもよい不飽和5または6員環を意味する。nは0または1-4の整数を意味する。R'はハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式-NR'R'（式中、R'およびR'は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R'とR'は結合している空素原子と一緒にになって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式-O-R'（式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式-S-R'（式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式

【化2】



(式中、R'は水素原子、低級アルキル基、アミノ基を意味する。mは0または1-2の整数を意味する。）で示される基、保護されていてもよいカルボキシル基を意味する。nが2-4の場合、R'は独立して上記置換基をとることができる。Aは、水素原子、ハロゲン原子、式-NR'R'（式中、R'およびR'は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R'とR'は結合している空素原子と一緒にになって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。Xは、式-NR'

-（式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、または、式-C=で示される基を意味する。Yは、式-CO-で示される基又は式-C(B)=〔式中、Bは水素原子、ハロゲン原子、式-NR'R'（式中、R'およびR'は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、または、式-N=C(B)=〔式中、Bは水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。〕で示される基を意味する。〕で示される基を意味する。また、R'とR'は、結合している空素原子と一緒にになって、環を形成してもよい。またこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、式-O-R''（式中、R''は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式-S-R'''（式中、R'''は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基を意味する。〕で示される基を意味する。

【化3】

は二重結合または単結合を意味する。但し、環Cがベンゼン環の場合、nが0を除く。〕で示される縮合ビリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

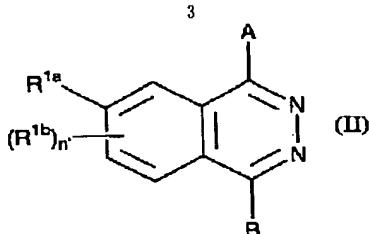
【請求項2】 環Cがベンゼン環である請求項1記載の縮合ビリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

【請求項3】 環Cがピラジン環で、Xが空素原子、Yが式-C(B)=〔式中、Bは前記を意味する。〕である請求項1記載の縮合ビリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

【請求項4】 環Cがピリジン環で、Xが空素原子、Yが式-C(B)=〔式中、Bは前記を意味する。〕である請求項1記載の縮合ビリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

【請求項5】 一般式(II)

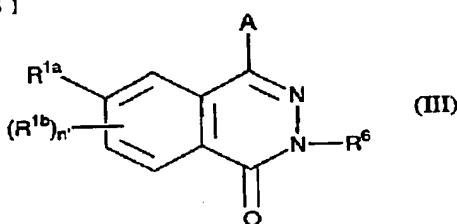
【化4】



[式中、R^{1a}およびR^{1b}は同一または相異なってハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式-NR²R³（式中、R²およびR³は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R²とR³は結合している空素原子と一緒にになって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、n'は0または1-3の整数を意味する。AおよびBは前記を意味する。]で示される請求項1または2記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

【請求項6】 一般式 (III)

【化5】

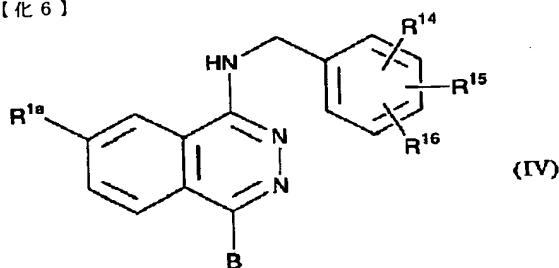


[式中、R^{1a}およびR^{1b}は相異なってハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式-NR²R³（式中、R²およびR³は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R²とR³は結合している空素原子と一緒にになって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、R⁶は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有置いてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、n'は0または1-3の整数を意味する。Aは前記を意味する。]で示される請求項1または2記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症

治療剤。

【請求項7】 一般式 (IV)

【化6】



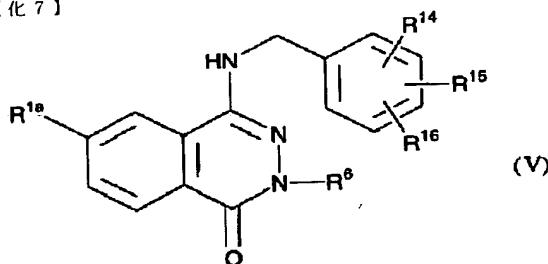
10

20

[式中、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基を意味する。更に、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶のうち隣り合う炭素原子に結合した2つの置換基は一緒になつてメチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基を形成することができる。R¹⁶およびBは前記を意味する。]で示される請求項1、2または5のいずれか一項に記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

【請求項8】 一般式 (V)

【化7】



[式中、R^{1a}、R^{1b}、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は前記を意味する。]で示される請求項1、2または6のいずれか一項に記載の縮合ピリダジン化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起不全治療剤。

【請求項9】 化合物が以下に示す請求項1、2、4、5または7のいずれか一項に記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

- 40 1) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジン
2) 1-クロロ-6-シアノ-4-(2-メトキシエチル)アミノフタラジン
3) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシアニノ)-6-シアノフタラジン
4) 1-クロロ-6-シアノ-4-(4-メトキシベンジル)アミノフタラジン
5) 1-クロロ-4-(α-メチル-3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジン
50 6) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-エトキシベン

5

- ジル) アミノ-6-シアノフタラジン
 7) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-トリフルオロフタラジン
 8) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-(N,N-ジメチルスルファモイル) フタラジン
 9) 1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-4,6,7-トリクロロフタラジン
 10) 1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-4,6-ジクロロフタラジン
 11) 4-クロロ-1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-ニトロフタラジン
 12) 4-クロロ-1-[3-クロロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ) ベンジル] アミノ-6-シアノフタラジン
 13) 4-クロロ-1-(3-クロロ-4-エトキシベンジル) アミノ-6-シアノフタラジン
 14) 8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-5-(4-ヒドロキシビペリジノ) ピリド[2,3-d] ピリダジン
 15) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシビペリジノ) フタラジン
 16) 1-(4-カルバモイルビペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノフタラジン
 17) 6-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-1-(3-ヒドロキシビロリジノ) フタラジン
 18) 6-クロロ-1-(4-エトキシカルボニルビペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル) アミノフタラジン
 19) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-1-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピベラジン-1-イル]-6-ニトロフタラジン
 20) 1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6,7-ジクロロ-4-(4-エトキシカルボニルビペリジノ) フタラジン
 21) 4-[4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノフタラジン-1-イル] チオモルホリン-1,1-ジオキシド
 22) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1-[4-(メタンスルホンアミド) ビペリジノ] フタラジン
 23) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1-[(トランス-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシル) アミノ] フタラジン
 24) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1-ビペリジノフタラジン
 25) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミ

6

- ノ-6-シアノ-1-(チオモルホリノ) フタラジン
 26) 4-(3-クロロ-4-メトキシアニリノ)-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシビペリジノ) フタラジン
 27) 4-[2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル) エチルアミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシビペリジノ) フタラジン

【請求項10】 請求項1~9いずれか一項に記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする女性の性的機能不全、月経困難症または早期分娩の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規な縮合ピリダジン系化合物を有効成分とする勃起機能不全症治療剤に関する。

【0002】

【従来技術】 勃起機能不全症の潜在的患者は、我が国においては約300万人といわれて、米国においては2000万人で50代の男性の15%、60代の男性の約1/3が本疾患に該当すると報告されている。高齢化社会を迎え、セックスが快楽、情動行動と考えられ、より高質な生活が求められる中で、今後勃起機能不全症は医療上の問題だけでなく、社会的な問題になることが予想される。本疾患は、陰茎そのものの神経、血管、筋肉あるいは性ホルモンなどの障害による器質性と、精神的あるいは心理的原因などによる機能性（心因性）の二つに分類される。勃起には、陰茎動脈血流の増加、陰茎静脈からの血液漏出の抑制、および海綿体組織の弛緩の三条件が必要とされ、いずれかひとつでも阻害されると勃起機能不全が起こる。現在、泌尿器科で実施されている勃起機能不全症の治療法は、薬物療法と陰茎補綴具による手術的陰茎補綴法である。薬物療法として、塩酸ババベリンやプロステグランジンE1の陰茎海綿体内への注射などが可能であるが、日本では患者自身で注射はできず、セックスのたびに医者に行くことができないため、現在ではあまり行われていない。さらに、塩酸ババベリンの注射は稀ではあるが、陰茎持続勃起症という痛みを伴う症状を起こすことがある。このように、現在ある薬物による治療法は実用的でなく、臨床上、実用性の高い薬物療法が切望されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 1984年、バウマン(Bowman)とドル蒙ド(Drummond)はウシの陰茎後引筋において、選択的なサイクリックGMP fosfodiesterase type-5阻害薬、M&B22948(ザブリナスト)が組織中のサイクリックGMPを増加し、弛緩することを報告した(cyclic GMP mediates neurogenic relaxation in the bovine retractor penis muscle, Br.-J. Pharmacol., 85, 665-674, 1984)。その後、他の研究者により、組織

7

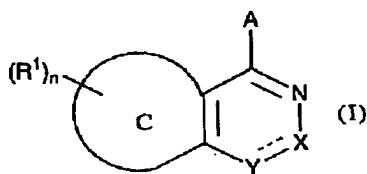
中のサイクリックGMPを増加することによる陰茎海綿体の弛緩作用について報告が相次いで行われた (Int. J. Impotence Res., 4, 85-93, 1992; J. Urol., 147, 1650-1655, 1992; N. Engl. J. Med., 326, 90-94, 1992)。しかし、これらの研究で使用されている化合物は、作用が弱いなど、臨床上使用するには満足のいくものではない。

[0 0 0 4]

【課題を解決するための手段】そこで、鋭意検討の結果、一般式（I）に示す縮合ピリダジン系化合物がサイクリックGMPの分解酵素であるフォスホジエステラーゼタイプVに対し高い選択性を示し、かつ強力な阻害作用を有することを見いだし、本発明を完成した。

[0 0 0 5]

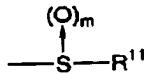
[化 8]



(式中、環Cはヘテロ原子を有していてもよい不饱和5または6員環を意味する。nは0または1-4の整数を意味する。R'はハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式- $N R^7 R'$ (式中、R'およびR'は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R'とR'は結合している空素原子と一緒にになって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。)で示される基、式-O-R' (式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で示される基、式-S-R' (式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で示される基、式

[0 0 0 6]

[化 9]



〔0007〕(式中、R'は水素原子、低級アルキル基、アミノ基を意味する。mは0または1-2の整数を意味する。)で示される基、保護されていてもよいカル

8

ボキル基を意味する。 n が 2-4 の場合、 R' は独立して上記置換基をとることができる。A は、水素原子、ハロゲン原子、式 -NR'R' (式中、 R' および R'' は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 R' と R'' は結合している空素原子と一緒にになって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよ

10 い。) で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。

Xは、式-NR'-(式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で示される基、または、式-N=で示される基を意味する。Yは、式-CO-で示される基又は式-C(B)=〔式中、B

20 は水素原子、ハロゲン原子、式- $\text{NR}'\text{R}''$ (式中、 R' および R'' は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシリル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有し

ていてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 R' と R'' は、結合している窒素原子と一緒にになって、環を形成していてもよい。またこの環は、置換基を有していてもよい。) で示される基、式- $O-R''$ (式中、 R'' は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシリル基、置換基を有していてもよいアリー-

30 ルアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、式-S-R¹³ (式中、R¹³は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシリル基、置換基を有していてもよい

アリールアルキル基、置換基を有していてもよい、アリールアルキル基を意味する。) で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。] で示される基を意味する。

40 [0 0 0 8]

〔化 10〕

〔0009〕は二重結合または単結合を意味する。但し、環Cがベンゼン環の場合、nが0は除く。」で示される総合ビリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【0010】本明細書で示される定義において、環Cに見られるヘテロ原子を有していてもよい不飽和5または6員環とは、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピロジン環、ピロジニル環、イミダゾール

50 リミシン葉、ヒリタシン葉、ヒロカル葉、トマンノ

環、ピラゾール環、チオフェン環、フラン環などを挙げることができる。

【0011】 R' 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} にみられる置換基を有していてもよい低級アルキル基の低級アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖状または分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、イソブチル、1-メチルブロビル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-エチルブロビル、イソアミル、n-ヘキシルなどを意味し、置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。これら置換基は、低級アルキル基の1つまたは2つ以上の炭素原子に、1つまたは2つ以上結合することができます。

【0012】 R' 、 $R^{1'}$ および $R^{1''}$ の定義の置換基を有していてもよい低級アルコキシ基の低級アルコキシ基とは、上記低級アルキル基から誘導される基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基などを意味する。また、置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。これら置換基は、低級アルコキシ基の1つまたは2つ以上の炭素原子に、1つまたは2つ以上結合することができます。

【0013】 R' 、 $R^{1'}$ および $R^{1''}$ の定義の置換基を有していてもよいシクロアルキル基におけるシクロアルキル基とは炭素数3-8までのものを意味し、置換基とは水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。これら置換基は、シクロアルキル基の1つまたは2つ以上の炭素原子に、1つまたは2つ以上結合することができます。

【0014】 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の定義におけるアシル基とは、脂肪族、芳香族、又は複素環から誘導されたアシル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ビバロイル基などの低級アルカノイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基などのアロイル基、フロイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などのヘテロアロイル基などを挙げることができる。要するに種々カルボン酸から誘導される基であればいかなるものをも包含す

る。これらのうち好ましくは、ホルミル基、アセチル基又はベンゾイル基などを挙げることができる。

【0015】AおよびBの定義の置換基を有していてもよいアリール基におけるアリールとは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントラセニルなどの芳香環から誘導される基を意味し、置換基とは水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

【0016】AおよびBの定義の置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基におけるヘテロアリールとは、空素原子、硫黄原子、酸素原子などを1個または2個以上包含する单環若しくは複素環であり、例えば、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、ピラニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、フラザニル、ベンゾチエニル、フリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリルなどを挙げができる。更に、この場合の置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

【0017】 R' の定義における $-NR^2R'$ 、Aの定義における $-NR^3R'$ 、およびBの定義における $-NR^4R'$ の「 R^2 および R^3 、 R^4 および R^5 、または R^6 および R^7 」とは、 R^2 および R^3 、 R^4 および R^5 、または R^6 および R^7 が、結合している空素原子と一緒にになって、環を形成していてもよい。」とは、 R^2 および R^3 、 R^4 および R^5 、または R^6 および R^7 が、結合している空素原子と一緒にになって、例えば、ピベリジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基などを挙げができる。またこの場合の置換基とは、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ニトロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基などを意味する。この場合もっとも好ましい置換基としては、水酸基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基などを挙げができる。 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} およびYの定義にみられる置換基を有していてもよいアリールアルキル基においてアリールとは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントラセニルなどの芳香環から誘導される基を意味する。又この場合のアルキルとは上記低級アルキル基から誘導される基を意味する。更にこの場合の置

40
50

11

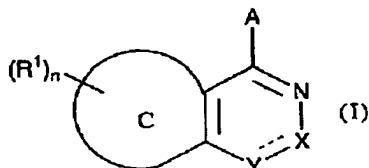
換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

【0018】 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} およびYの定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基においてヘテロアリールとは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子などを1個または2個以上有する单環若しくは複素環であり、例を挙げれば、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、ピラニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、フラザニル、ベンゾチエニル、フリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリルなどを挙げることができる。また、この場合のアルキルとは、上記低級アルキルから誘導される基を意味する。更に、この場合の置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

【0019】 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の定義にみられるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。また、本発明において、薬理学的に許容される塩とは、例えば、塩酸塩、硫酸塩、堿化水素酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。また本発明にかかる化合物群の中には、水和物を形成する化合物もあるが、それらが本発明の範囲に属することは言うまでもない。本発明に属する化合物群において、好ましい化合物は、下記一般式(I)で示される化合物群のうち環Cがベンゼン環である縮合ビリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

【0020】

【化11】

【0021】(式中、n、 R^1 、A、X、Yおよび

【0022】

【化12】

10

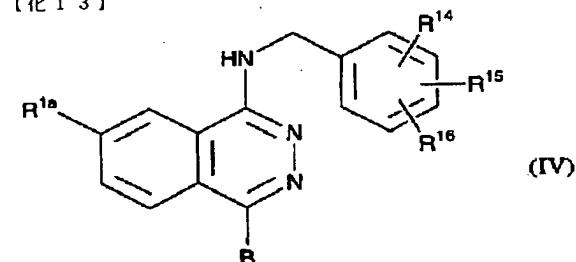
12

【0023】は前記を意味する。)

また、この中でも更に好ましいものは下記一般式(IV)で示される縮合ビリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

【0024】

【化13】

【0025】(式中、B、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は前記を意味する。)

【0026】これらの縮合ビリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩は経口吸収性および持続性にすぐれているので、陰茎海綿体へ直接注射することなく、経皮、静脈内および経口投与による治療が可能であり、勃起機能不全症治療剤として望ましいものである。

【0027】本発明化合物の投与量は、特に限定されないが、通常成人1回あたり、静脈内投与により使用する場合は、 $5 \mu\text{g} - 100\text{mg}$ 、好ましくは $10 - 1000 \mu\text{g}$ を、経口投与により使用する場合は、 $1 - 1000 \text{mg}$ 、好ましくは $5 - 100 \text{mg}$ を用いる。

【0028】これらの縮合ビリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩の製造方法およびフォスフォジエステラーゼタイプVの阻害活性はWO-96/05176に記載されている。

【0029】本発明化合物は男性の勃起機能不全症の治療剤を目的としたものであるが、これらはまた女性の性機能不全、早期分娩および月経困難症にも有効である。

【0030】

【発明の実施の形態】

【発明の効果】以下に実施例により本化合物の効果を示す。

【実施例】ウサギの摘出陰茎海綿体標本における弛緩作用

40 ベントバルビタール(50mg/kg)の静脈内投与により麻酔した日本白色家兎(約 3kg)より陰茎を摘出し、陰茎海綿体標本(約 $20 \times 1.5 \times 1.5\text{mm}$)を作製した。この標本を 37°C のクレブスヘンゼライト栄養液($1\mu\text{M}$ のインドメタシンを含む)を満たしたマグヌス管に懸垂し、混合ガス(9.5% 酸素+ 5% 二酸化炭素)を通気した。負荷 2g のもとで等尺性に張力を記録し測定した。収縮を安定させるため、塩化カリウム溶液添加(最終濃度: 50mM)による収縮と栄養液による洗浄を2回くり返した。次に、フェニレフリン溶液添加(最終濃度: $10\mu\text{M}$)により標本を収縮し、収縮が安

50

定したところで4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシビペリジノ)フタラジン塩酸塩(以下化合物Aという)を最終濃度1nMから100μMとなるように10倍公比で累積的に添加して張力を連続的に記録した。得られた用量-反応曲線より化合物Aの収縮に対する50%弛緩濃度

化合物Aの濃度 (μM)	弛緩率 (%)
0.01	17.4 ± 1.4
0.1	28.1 ± 5.1
1.0	40.8 ± 10.4
10.0	61.4 ± 5.1
100.0	90.6 ± 1.6

【0032】製造例

4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシビペリジノ)フタラジン塩酸塩

6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1,4-フタラジンジオン6.9gをオキシ塩化リン400mIに懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン7.5mIを加え40分間加熱攪流した。減圧下に過剰のオキシ塩化リンを留去した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、冰水に注いだ。セライトを用い不要物を濾別し、セライトを塩化メチレンで洗浄した。濾液を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液をシリカゲルを用い濾過し、減圧下に溶媒を留去すると6-シアノ-1,4-ジクロロフタラジンが淡黄橙色固体として6.6g得られた。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.24(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.47(1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.68(1H, dd, J=1.5, 1.0Hz)

6-シアノ-1,4-ジクロロフタラジン6.6.2gと3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン9.2gをテトラヒドロフラン1200mIに懸濁し、トリエチルアミン250mIを加え6時間加熱攪流した。析出した結晶を濾別した後、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:テトラヒドロフラン=10:1)により精製し、1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジンを淡黄色結晶として5.9g得た。融点213.0-214.5℃、MASS 359(MH⁺)、¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 3.87(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.0Hz), 5.75(1H, t, J=5.0Hz), 6.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 8.05(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.24(1H, dd, J=1.5, 1.0Hz), 8.29(1H, dd, J=8.5, 0.5Hz)

求めた。6例の標本の結果より得られた値は、4.47 μM (95%信頼限界1.88-1.0.6 μM)であった。

【0031】

【表1】

1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジン10.0gをN-メチル-2-ビペリドン50mIに溶解し、4-ヒドロキシビペリジン43.32gとジイソプロピルエチルアミン10mIを加え、170℃で8時間加熱した。酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=30:1)で精製し、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシビペリジノ)フタラジンを黄色結晶として10.1g得た。融点172.0-173.5℃、MASS 424(MH⁺)、¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.70(1H, brs), 1.80-1.90(2H, m), 2.07-2.15(2H, m), 3.05-3.15(2H, m), 3.50-3.60(2H, m), 3.87(3H, s), 3.90-4.00(1H, m), 4.74(2H, d, J=5.0Hz), 5.41(1H, t, J=5.0Hz), 6.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.29(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.12(1H, dd, J=1.5, 1.0Hz), 8.21(1H, dd, J=8.5, 0.5Hz)

4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシビペリジノ)フタラジン10.8gをエタノール60mI・水30mIに懸濁し、1規定塩酸水30mIを加えた。一旦加熱溶解した後、室温にて放冷した。析出した結晶を濾取し、80℃で終夜温風乾燥し、表記化合物を黄色結晶として9.37g得た。

融点217-227℃(分解)、MASS 424(MH⁺)、¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.61-1.70(2H, m), 1.90-1.97(2H, m), 2.97-3.04(2H, m), 3.37-3.48(2H, m), 3.70-3.79(1H, m), 3.84(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.5Hz), 7.15(1H, d, J=8.5Hz), 7.44(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.59(1H, d, J=2.0Hz), 8.23(1H, dd, J=8.5Hz), 8.45(1H, d, J=8.5Hz), 9.33(1H, s), 10.10(1H, brs), 14.00(1H, brs)

フロントページの続き

(72)発明者 柴崎 真由
福井県福井市湊 2-805-303

(72)発明者 石原 浩樹
茨城県つくば市大字緑が丘 42-10

(72)発明者 児玉 耕太郎
茨城県土浦市中高津 2-12-2

(72)発明者 足立 秀之
茨城県稲敷郡阿見町中央 7-7-18